

대한내과학회지 : 제 71 권 제 3 호 2006

갑상선 미분화암으로 오인된 전이성 폐암

연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실²김혜진 · 김철식 · 박종숙 · 황도유 · 안철우 · 김경래 · 홍순원²

=Abstract=

Metastatic lung cancer mimicking anaplastic thyroid cancer

Hai Jin Kim, M.D., Chul Sik Kim, M.D., Jong Suk Park, M.D.,
Doh Yu Whang, M.D., Chul Woo Ahn, M.D.,
Kyung Rae Kim, M.D. and Soon Won Hong, M.D.

Departments of Internal Medicine and Pathology², Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Anaplastic thyroid cancer is the most aggressive form of cancer found in humans. Usually it is easily diagnosed; however at times other diseases are mistaken for anaplastic thyroid cancer. We present a case of primary lung adenocarcinoma presenting with features that appeared as anaplastic thyroid cancer. The 43-year-old female patient was diagnosed with anaplastic thyroid cancer at a local clinic just before presenting to our hospital. At the clinic she had a neck node excisional biopsy and was informed of the diagnosis of anaplastic cancer. On admission to our hospital, very large bilateral thyroid masses, and lymphadenopathy involving multiple cervical lymph nodes was observed; therefore, we started chemoradiotherapy. The patient showed dramatic improvement and we began to think of other potential etiologies. A FDG-PET study showed increased uptake at the left lower lung area corresponding to a pneumonic consolidation; a TBLB was performed, and reported as poorly differentiated adenocarcinoma. We referred the patient to the oncology department. The patient died after two cycles of systemic chemotherapy. (Korean J Med 71:316-321, 2006)

Key Words : Anaplastic thyroid carcinoma, Lung adenocarcinoma, Poorly differentiated, Thyroid tumor

서 론

갑상선 미분화암은 사람에서 발견되는 악성도가 높은 암 중의 하나로, 진단되고 한달 이내에 종양이 두 배 이상 증가하여 질식사를 초래하는 치명적인 암이다. 다른 갑상선암과 구별되는 이러한 공격적인 특성으로 인해 갑상선 미분화암은 비교적 쉽게 진단된다. 따라서 갑상선 미분화암은 다른 암으로 오진 될 확률이 낮지만, 다른 질병을 갑상선 미분화암으로 오인하는 경우는 있을

수 있다. 예를 들면 갑상선으로 전이된 암이나 insular cancer 등과 같이 분화도가 나쁜 암은 미분화암과 조직학적 감별이 어려울 수 있다. 대부분의 갑상선 전이암은 원발암이 진단된 후 수년 뒤에 발견되기 때문에 처음부터 전이암을 의심할 수는 있으나, 본 증례와 같이 다른 암의 병력없이 처음부터 갑상선 종괴를 주소로 내원할 경우, 전이암 보다는 고유 갑상선암을 먼저 생각하게 된다. 또한 본 환자와 같이 갑상선 종대와 거대종양, 압박증상, 종양의 급격한 성장이 있을 경우 갑상선

• Received : 2005. 9. 15.

• Accepted : 2005. 10. 12.

• Correspondence to : Kyung Rae Kim, M.D., Department of Endocrinology and Metabolism, Yonsei University, College of Medicine, YongDong Severance Hospital, #146-92, Dogok-dong, Kangnam-gu, Seoul, 135-720, Korea
E-mail : kimkr96@yumc.yonsei.ac.kr

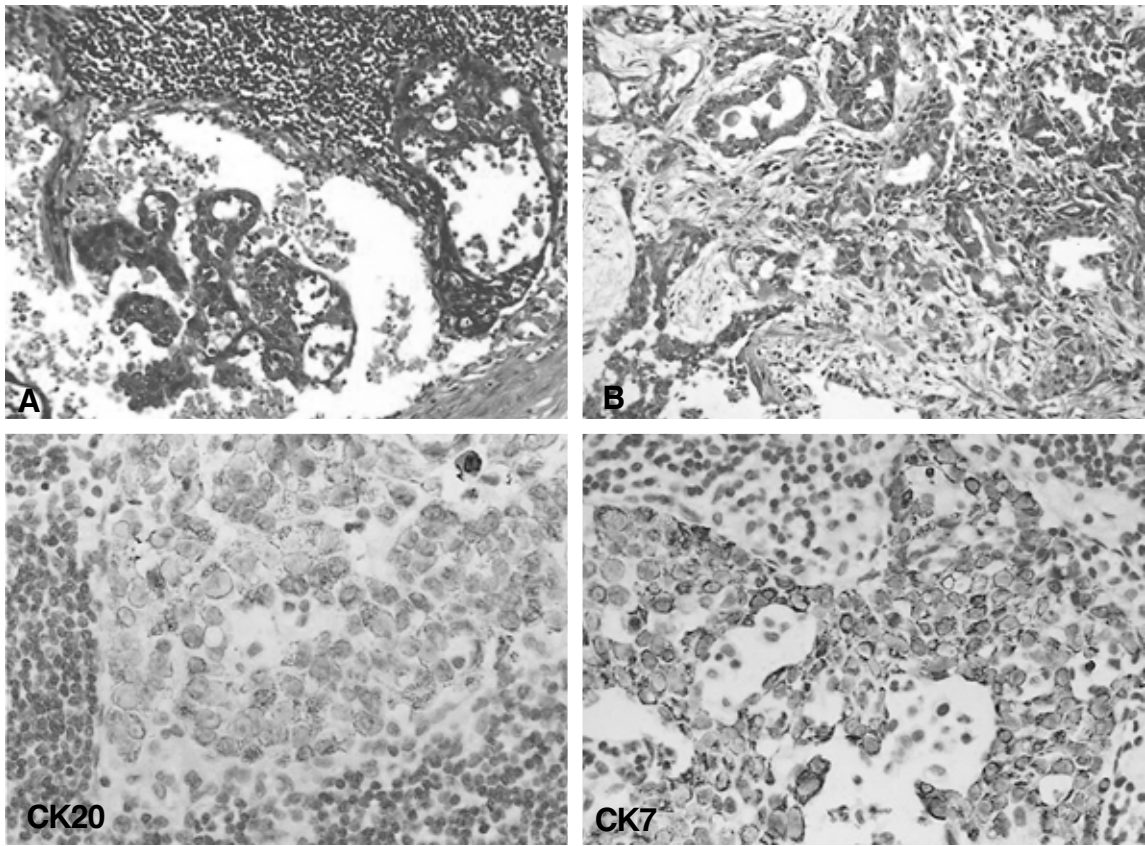


Figure 1. Histopathology findings. (A) Cervical lymph node shows metastatic poorly differentiated adenocarcinoma. (B) Lung biopsy shows moderately differentiated adenocarcinoma (H&E $\times 200$). Immunohistochemical stains reveal weak CK₂₀ and strong CK₇ immunoreactivity (Immunohistochemical stains $\times 400$)

미분화암을 의심하게 되지만, 갑상선 전이암도 조직학적으로 불량한 분화도와 빠른 성장을 보일 수 있기 때문에 두 질환간의 감별이 필요하다. 이에 저자들은 갑상선 미분화암으로 오인된 폐 선암 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 한○옥, 43세, 여자

주 소 : 경부종물

현 병력 : 환자는 내원 2주 전 갑자기 커지는 목의 종괴로 인근병원에서 치료 받던 중, 경부림프절 종대가 발견되어 절개조직검사를 시행한 결과 갑상선 미분화암으로 판정받고 치료 위해 내원하였다(그림 1A). 내원시 양측성 갑상선 종물과 미만성 종대, 경부 림프절 종대가

관찰되었고, 주변조직의 압박증상으로 안면부종, 쉼 목소리, 연하곤란 등을 호소하였다. 또한 일주일 동안 4 kg의 체중감소가 있었다.

과거력 : 결핵, 간염, 당뇨, 고혈압 등의 병력 없었고, 1개월 전부터 감기를 앓고 있었으나 호전이 없는 상태였다. 갑상선 종대나 종양 병력은 없었다.

가족력 : 4남 6녀 중 7째로, 두 언니가 유방암, 자궁경부암의 병력이 있고, 어머니는 자궁경부암으로 사망한 상태였다.

진찰 소견 : 내원 당시 환자는 급성병색을 띄었고, 혈압 110/70 mmHg, 맥박수 분당 70회, 호흡수 분당 18회, 체온은 37°C였다. 인체계측상 키 155 cm, 몸무게 55.6 kg, 체질량지수 24 kg/m²였다. 두경부 관찰시 얼굴이 심하게 부어 있었고, 경부 관찰시 미만성 갑상선 종대와 1 cm 이

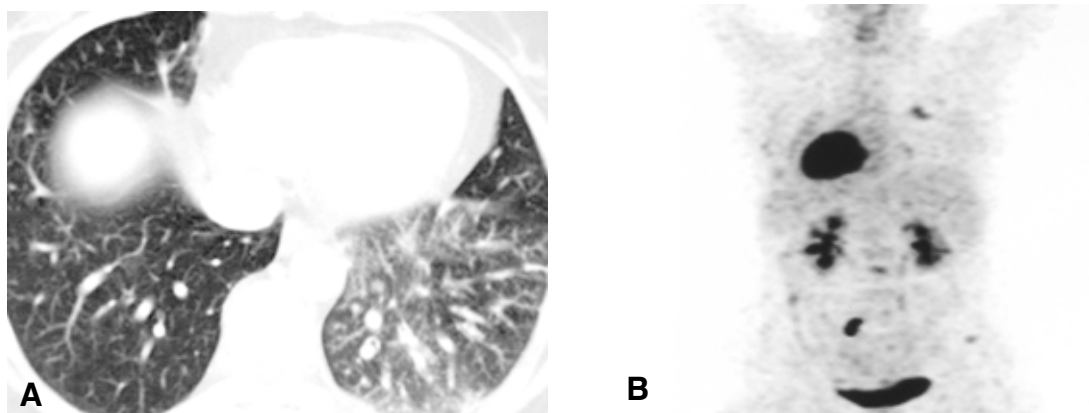


Figure 2. (A) Chest CT shows a diffuse interstitial infiltrative lesion in the left lower lobe of the lung. (B) FDG-PET scan taken post radiation therapy. There is a discrete focal FDG uptake in the left lower lung field which corresponds to the area of consolidation on the lung window of the CT scan (arrow) and increased uptake at the anterior neck area corresponding to the thyroid (arrowhead).

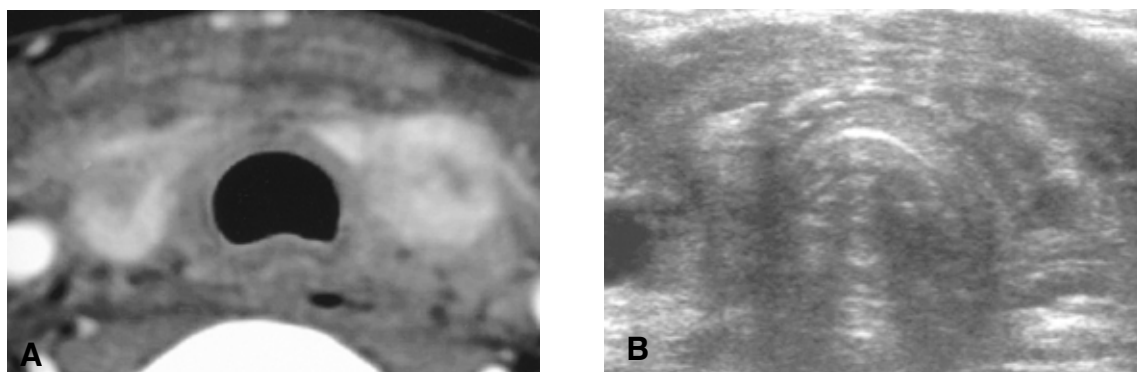


Figure 3. (A) Initial neck CT shows bilateral very large thyroid masses replacing normal thyroid tissue. (B) post-radiation neck CT shows bilateral atrophy of the thyroid gland.

상의 경계가 불분명한 종괴가 여러 개 촉진 되었다. 종괴는 딱딱하고 주변조직에 고정되어 있었으며, 무압통성이었다. 또한 경부 림프절종대가 촉진되었다. 흉부 진찰상 폐 우하엽에서 수포음이 청진되었고, 이외 특이소견은 없었다.

혈액검사 소견 : 말초혈액 검사상 백혈구 $8.63 \times 10^9/\text{mm}^3$ (중성구 0.768, 림프구 0.144, 단백구 0.37, 호산구 0.37), 혈색소 8.29 mmol/L, 혈소판 $294 \times 10^9/\text{L}$, 적혈구침강속도 37 mm/h, c-반응단백질 1.44 mg/L이었다. 혈청 전해질검사상 Na 139 mmol/L, K 4.3 mmol/L, Cl 103 mmol/L, tCO_2 24 mmol/L이었고, 혈청 생화학검사상 갈슘 2.18 mmol/L, 무기인 1.26 mmol/L, 혈액요질소

1.548 mmol/L, 크레아티닌 62 $\mu\text{mol/L}$, 공복혈당 27.72 $\mu\text{mol/L}$, AST 0.331 $\mu\text{kat/L}$, ALT 0.181 $\mu\text{kat/L}$, 총 콜레스테롤 161 mg/dL, 중성지방 146 mg/dL, 고밀도 지단백콜레스테롤 26 mg/dL, 저밀도 지단백콜레스테롤 107 mg/dL이었다. 호르몬 검사상 T_3 0.99 nmol/L, 유리 T_4 12.87 pmol/L, TSH 18.62 mU/L, 당화혈색소는 0.054 Hb fraction이었다. 종양표지자 검사상 태아성암항원은 0.4 $\mu\text{g/L}$ 이었고, 갑상선 항체검사는모두 음성이었다.

방사선검사 소견 : 내원하여 시행한 단순 흉부검사상 폐 좌하엽에서 경화성 염증소견이 관찰되었고, 흉부 전산화 단층 촬영상 경부림프절, 기관주위림프절, 용기하방 림프절, 대동맥주위 림프절이 모두 커져 있었으며, 폐

좌하엽의 상부구역에 다수의 경화성 염증소견이 관찰되었다(그림 2A). 또한 내원하여 시행한 갑상선 초음파에서 경계가 불분명한 종양이 양쪽 정상 갑상선조직을 대체하고 있었고(그림 3A), 다발성 경부 림프절종대가 관찰되었다. 경부 전산화 단층 촬영상 주변 림프절전을 동반한 갑상선암이 관찰되었다. 이외 전신 뼈 스캔 등 다른 검사상 이상소견은 관찰되지 않았다.

임상경과 : 내원하여 환자는 2회의 전산화촬영법과 30회 총 5,200 cGy의 방사선 치료를 받았다. 이후 치료 효과 판정을 위해 시행한 방사선 검사에서 경부 림프절과 갑상선 종양의 크기가 50% 이상 감소되었고, 이는 미분화암의 비전형적인 반응이었다. 환자의 질병상태에 대한 재검토가 필요하다고 판단되어, 경부림프절 표본에 대한 면역조직화학염색을 시행한 결과 CK7, CK20에 양성 반응을 보였고, CEA, TTF1, Thyroglobulin, CDFP, LCA, HMB45 및 vimentin에는 음성반응을 보였다(그림 1). 또한 전신 FDG-PET 검사에서 폐 좌하엽의 폐렴 병변에서 섭취증가가 관찰되었고(그림 2B), 이는 급성 염증반응에 의한 것으로 생각되었으나, 확진을 위해 경기관지 폐생검을 실시하였고(그림 1B), 조직검사결과는 폐선암으로 확인되었다. 또한 폐조직표본 면역조직화학검사에서 p53과 CK7에 양성반응을 보였고, CK20에는 부분적인 양성반응을 보였으며, CEA, GCDFP에는 음성반응을 보였다. 이후 환자는 종양내과로 전과되었고, 전신항암요법을 두 차례 더 시행 받았으나, 이후 악성 흉막삼출 및 암의 진행으로 6개월 후 사망하였다.

고 찰

갑상선 미분화암은사람에서 생길 수 있는 불량한 암종의 하나로, 갑상선의 고유기능인 티로글로불린을 생성할 수 없고, 요오드를 운반하지 못하며, 갑상선자극호르몬에 대한 수용체를 갖지 못한다. 대부분의 미분화암 환자들은 유두암이나 여포암의 병력이 있으며, 이에 대한 적절한 치료를 받지 못한 경우 미분화암으로 발견된다. 또한 대부분이 갑상선 종대의 과거력이 있다. 미분화암은 드물어 전체 갑상선암의 1.4%를 차지하며, 대부분이 60~70대에 발견되고, 남녀 비율은 1:1.5이다¹⁾.

주증상은 경부종물의 급격한 성장으로 주변조직이 압박되어 쉰 목소리, 호흡곤란, 기침, 연하곤란 등이 있고, 삼분의 일 정도에서는 심한 경부통증을 동반한다. 갑상선은 대개 미만성으로 커지나비대칭적으로 커질 수도

있으며, 딱딱한 결절이 대부분에서 압통을 수반한다. 대부분 주변조직에 유착이 심하고, 경계가 불분명하며, 크기가 5 cm 이상의 거대종괴로 발견된다. 또한 반 이상에서는 경부 림프절종대가 동반된다. 진단 당시 원격전이가 30~50%에서 일어나며 70~90%가 폐로, 6~15%가 뼈로, 5~13%가 뇌로 전이된다²⁾.

미분화암은 종전의 소세포암과 대세포암의 분류에서 소세포암이 림프종, 수질암과 동일한 것으로 밝혀지면서³⁾, WHO 분류에서 소세포암은 제외되었다⁴⁾. 미분화암은 형태에 따라 방추형(spindle cell type), 거대세포형(giant cell type), 편평형(squamous pattern) 등으로 나뉘어 지나, 형태와 관계없이 자연경과가 동일하고 한 종류의 암에도 여러 세포형이 혼합되어 나타나기 때문에 병리학적인 분류는 임상적으로 의미가 없을 수 있다⁵⁾. 미분화암의 세포들은 소세포와 거대세포가 모두 관찰되고 원형, 타원형, 방추형 등 다양한 모양을 가질 수 있다. 세포핵은 크고 괴이한 모양이며 응집된 염색질과 큰핵인을 함유하며, 불규칙한 핵내 세포질함입(Inclusion body) 및 유사분열체도 자주 관찰된다. 세포질은 풍부하지만 희미하고 다수의 액포를 함유하기도 하며, 편평세포나hurthle cell과 유사한 형태를 취할 수도 있다. 대부분 현저한 종양괴사를동반하며, 다형성증(pleomorphism)을 보여 간엽세포(mesenchymal cell) 기원성 종양과 유사한 모양으로 보인다⁶⁾.

일반적으로 이와같은 조직학적 특징으로 미분화암을 진단하는 것은 어렵지 않지만, 다른 암을 미분화암으로 오인하는 경우는 있을 수 있다. 본 증례와 같이 경부로 전이된 암이 역분화(dedifferentiation)를 보일 경우가 이에 해당될 수 있다. 이외에도 수질암, 악성 림프종⁷⁾, 거대세포암, 육아조직에서 유래된 증식성 섬유모세포나 간질조직의 조직절편들, 조직구나 소세포들이 역행할 경우에도 미분화암과 감별이 어렵게 된다⁶⁾. 특히 섬유모세포들은 커다란 핵과 거대 핵인을 함유하고 있어 미분화암과 비슷하지만, 크로마틴이 창백한 점이 미분화암과 구별되는 특징이라 할 수 있다. Shvero J 등은 26명의 미분화암에 대한 면역조직화학염색을 시행한 결과, 악성 림프종이 3명, 수질암이 1명, 혈관내피종이 1명이었고, 이외 21명(81%)만이 미분화암으로 확인되었으며, 이들 중 11명에서는 티로글로불린에 양성반응을 보여 미분화암의 진단적 부정확성을 보고한 바 있다⁸⁾.

암의 병력이 있는 환자에서 갑상선 종괴가 발견된 경

우에는 전이암을 쉽게 고려해볼 수는 있겠지만, 악성종양의 병력없이 갑상선 종괴만을 주증상으로 내원할 경우 일차적으로 갑상선 전이암을 의심하기는 쉽지 않다. Nakhjavani M 등은 갑상선으로 전이되는 암들은 주로 유방암, 폐암 신장암이며, 신장암은 진단 후 106개월, 유방암은 131개월, 자궁암은 132개월 뒤에 갑상선 전이가 발견되어 평균 10년 기간의 경과 후에 전이가 발생됨을 보고하였다⁹⁾. 이와같이 갑상선 전이는 불량한 예후를 시사하며 대부분이 말기단계에 발견되므로 조직학적으로 분화도가 불량한 경우가 많아서 미분화암과의 감별이 어렵게 된다. 본 환자에서도 방사선 검사, 조직검사 및 임상양상으로는 갑상선 미분화암과 전이암 간의 차이점을 발견할 수는 없었으나 치료반응 및 경과와 면역화학염색을 통해 두 질병을 감별할 수 있었다. 대체로 미분화암은 치료방법과 관계없이 평균 생존율이 2~6개월에 불과하다. 그러나 일부에서는 복합 항암방사선치료와 수술의 병합요법이 국소적으로 종양의 성장을 억제할 수 있다고 주장하기도 하였으나^{10, 11)}, 대부분의 경우에는 치료적 반응이 없는 것으로 알려져 있다¹²⁻¹⁴⁾. 본 환자에서도 복합요법을 시행한 후 추적관찰한 컴퓨터단층촬영상 종양 및 림프절종대의 급격히 소실이 관찰되었고, 이 점이 본 증례에서 미분화암의 오진 가능성을 검토하게 된 계기가 되었다.

사체부검시 갑상선 전이암은 원발성 갑상선암에 비해서 흔히 발견되며, 전체 암환자의 부검시 24%에서 갑상선으로 전이되어 있음이 보고된 바 있다^{15, 16)}. 이는 갑상선 전이암의 진단율이 낮고, 갑상선 전이 후 일년 이내에 대부분 사망하기 때문으로 생각된다. 일반적으로 신장암, 유방암, 폐암이 갑상선으로 흔히 전이되며, 이러한 경우 임상적으로 갑상선 미분화암과의 감별이 어렵고, 특히 전이암이 조직학적으로 역분화를 동반한 경우 갑상선 미분화암으로 오진될 수 있다^{17, 18)}.

요 약

본 증례는 임상적으로나 조직학적으로 두 질환간의 감별이 어렵고, 현재까지도 환자의 모든 방사선검사 결과는 갑상선암의 폐전이로 보고되고 있다. 단지 경부조직 및 폐렴부위에서 시행한 면역조직화학검사를 통해 두 질환을 감별할 수 있었다. 이러듯 갑상선 전이암과 갑상선 원발암의 감별이 어려운 경우는 비교적 드물게 발생되어, 국내에는 이에 대한 사례보고가 아직 없지만

외국에는 1사례가 보고되고 있다¹⁹⁾. 이에 저자들은 44세의 갑상선 미분화암으로 오인된 폐선암의 갑상선 전이 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어 : 폐선암, 갑상선 미분화암, 갑상선 전이

REFERENCES

- 1) Wiseman SM, Loree TR, Rigual NR, Hicks WL Jr, Douglas WG, Anderson GR, Stoler DL. *Anaplastic transformation of thyroid cancer: review of clinical, pathologic and molecular evidence provides new insights into disease biology and future therapy.* *Head Neck* 25:662-670, 2003
- 2) Kobayashi TK, Asakawa H, Umeohita K, Takeda T, Maruyama H, Matsuzuka F, Monden M. *Treatment of 37 patients with anaplastic carcinoma of the thyroid.* *Head Neck* 18:36-41, 1996
- 3) Miyakawa M, Sato K, Hasegawa M, Nagai A, Sawada T, Tsushima T, Takano K. *Severe thyrotoxicosis induced by thyroid metastasis of lung adenocarcinoma: a case report and review of literature.* *Thyroid* 11:883-888, 2001
- 4) ICD-O2. International classification of disease for oncology. 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 1990
- 5) Fadare O, Sinard JH. *Glandular patterns in a thyroid carcinoma with insular and anaplastic features: a case with possible implications for the classification of thyroid carcinomas.* *Ann Diagn Pathol* 6:389-398, 2002
- 6) Sudha RK. *Guides to clinical aspiration biopsy, thyroid.* 2nd ed. p. 233-250, New York, Tokyo. IGAKU-SHOIN medical publishers, 1996
- 7) Das DK, Gupta SK, Francis IM, Ahmed MS. *Fine-needle aspiration cytology diagnosis of non Hodgkinlymphoma of thyroid: a report of o four cases.* *Diagn Cytopathol* 9:639-645, 1993
- 8) Shvero J, Gal R, Avidor I, Hadar T, Kessler E. *Anaplastic thyroid carcinoma: a clinical, histologic and immunohistochemical study.* *Cancer* 62:319-325, 1988
- 9) Nakhjavani M, Gharib H, Goellner JR, Vanheerden JA. *Metastases to the thyroid gland: a report of 43 cases.* *Cancer* 79:574-578, 1997
- 10) Haigh PI, Ituarte PH, Wu HS, Treseler PA, Posner MD, Quivey JM, Duh QY, Clark OH. *Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival.* *Cancer* 91:2335-2342, 2001

- 11) Nilsson O, Lindeberg J, Zedenius J, Ekman E, Tennvall J, Blomgren H, Grimelius L, Lundell G, Wallin G. *Anaplastic giant cell carcinoma of the thyroid gland: treatment and survival over a 25-year period. World J Surg* 22:725-730, 1998
- 12) Pasieka JL. *Anaplastic thyroid cancer. Curr Opin Oncol* 15:78-83, 2003
- 13) Junor EJ, Paul J, Reed NS. *Anaplastic thyroid carcinoma: 91 patients treated by surgery and radiotherapy. Eur J Surg Oncol* 18:83-88, 1992
- 14) Lo CY, Lam KY, Wan KY. *Anaplastic carcinoma of the thyroid. Am J Surg* 177:337-339, 1999
- 15) Willis RA. *Metastatic tumors in the thyroid gland. Am J Pathol* 7:187-208, 2004
- 16) Menegaux F, Chigot JP. *Les Metastases thyroidiennes. Ann Chir* 126:981-984, 2001
- 17) Lam KY, Lo CY. *Metastatic tumors of the thyroid gland: a study of 79 cases in Chinese patients. Arch Pathol Lab Med* 122:37-41, 1998
- 18) Chen H, Nicol TL, Udelsman R. *Clinically significant, isolated metastatic disease to the thyroid gland. World J Surg* 23:177-181, 1999
- 19) Haraguchi S, Hioki M, Yamashita K, Orii K, Matsumoto K, Shimizu K. *Metastasis to the thyroid from lung adenocarcinoma mimicking thyroid carcinoma. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 52:353-356, 2004